



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

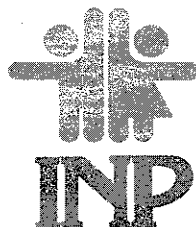
**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**REACCIONES ADVERSAS A L-ASPARGINASA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DEL 2015 AL 2016.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**Presenta:
ILSE ORDÓÑEZ ROJAS**

**Tutor de tesis:
DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS**



CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

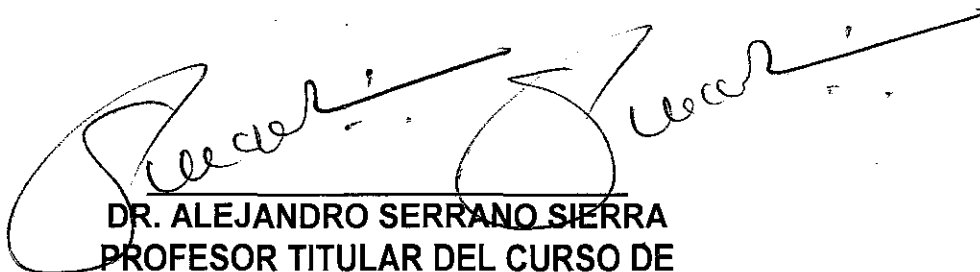
DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

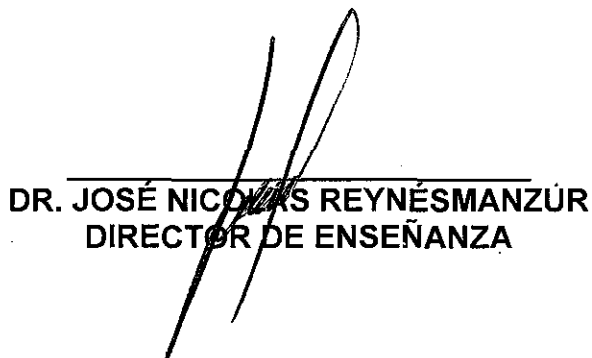
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**REACCIONES ADVERSAS A L-ASPARGINASA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2015 AL 2016.**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



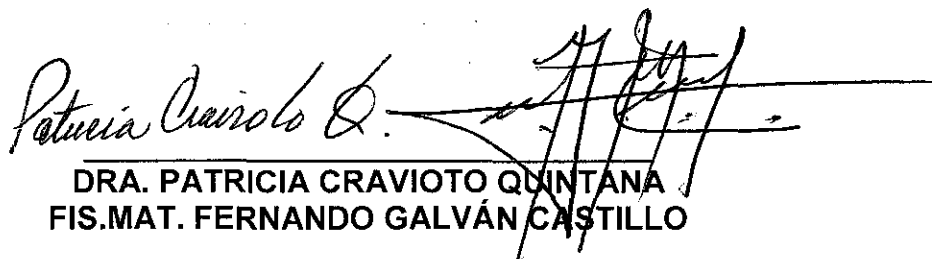
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS
TUTORA DE TESIS.**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS.MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

ASESORES METODOLÓGICOS

INDICE

1. Antecedentes	5
1.1 Definición del problema	5
1.2 Epidemiología	6
1.3 Fisiopatología	6
1.4 Cuadro Clínico y diagnóstico	8
1.5 Tratamiento	9
2. Planteamiento del problema	10
3. Justificación	10
4. Objetivos	10
4.1 Objetivo general	10
4.2 Objetivos específicos	10
5. Material y método	11
5.1 Diseño del estudio	11
5.2 Población objeto.....	11
5.3 Población elegible	11
5.4 Universo de estudio	11
5.4.1 Criterios de inclusión.....	11
5.4.2 Criterios de exclusión.....	11
5.4.3 Criterios de eliminación.....	11
6. Tabla de variables	12
7. Descripción general del estudio	13
8. Análisis estadístico	14

9. Aspectos éticos.....	14
10. Recursos	14
10.1 Recursos materiales	14
10.2 Recursos Humanos	15
11. Financiamiento	15
12. Resultados	15
13. Discusión	16
14. Conclusión	18
15. Bibliografía	19
16. Anexos.....	21

REACCIONES ADVERSAS A L-ASPARGINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2015 AL 2016.

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición del problema de salud a tratar.

El cáncer en órganos hematopoyéticos es el más común en la edad pediátrica. Representa hasta un 40% de los diagnósticos de cáncer en los niños menores de 15 años (1). Específicamente la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa aproximadamente el 72% de las leucemias en pediatría (2).

La tasa de curación de LLA ha mejorado desde la década de 1950. Las tasas actuales de supervivencia se aproximan al 90% en países desarrollados en casos de LLA de riesgo estándar y éstas son atribuibles al desarrollo de agentes quimioterapéuticos, la optimización en la dosificación de agentes individuales, así como regímenes de combinación multiagentes (2).

En el año de 1922 se descubrió que el suero de cobaya tenía la capacidad de controlar la progresión del linfoma murino. Posteriormente al inicio de los años sesenta se observó las células del linfoma murino no eran susceptibles al suero de cobaya en medios de cultivo carentes de aminoácidos de L-asparaginasa. La pérdida de la susceptibilidad al suero de cobaya se limitaba a la L-asparaginasa, mientras que otros agentes como aminoácidos, purinas y pirimidinas complementaban su efecto. Por o tanto se concluyó que la L-asparaginasa presente en el suero de cobaya era responsable de la actividad anti-linfoma; esta observación ocasionó más estudios para detectar el potencial anticancerígeno de ésta enzima (3). En 1966 se realizó el primer ensayo clínico en L-asparaginasa; hasta que se logró aislar la asparaginasa de las bacterias de *Escherichiacolij* las provenientes de *Erwiniacarotovoray Erwiniachrysanthemí*.

Los protocolos de tratamiento para la LLA están constituidos de diversas fases: inducción a la remisión, consolidación, tratamiento dirigido al sistema nervioso central y fase de mantenimiento.

La inducción a la remisión tiene como objetivo erradicar más del 95% de las células leucémicas, así como restaurar la hematopoyesis. Se utilizan tres a cuatro drogas sistémicas dependiendo de la categoría de riesgo: un glucocorticoide, vincristina y L-asparaginasa, antraciclina o ambas. La segunda fase incluye la quimioterapia intratecal o profilaxis del SNC, 1 o 2 veces por semana, así como drogas sistémicas, entre las que se incluyen dosis altas de metotrexate y 6-mercaptopurina; existen además protocolos que incluyen ciclofosfamida y citarabina en la fase de consolidación. La etapa de mantenimiento consiste en el tratamiento diario con 6-mercaptopurina en combinación con otros medicamentos, así como metotrexate semanal por un periodo de 2 a 2.5 años (4).

La enzima L-asparaginasa puede provocar gran apoptosis en los linfoblastos, inhibiendo su síntesis protéica, por lo que en la actualidad continúa siendo uno de los principales agentes quimioterápicos en el tratamiento de la LLA.

1.2 Epidemiología.

En Estados Unidos se reporta que el cáncer infantil sigue siendo la causa principal de mortalidad relacionada con la enfermedad entre los niños de 1 a 14 años de edad; siendo la LLA es el cáncer más común, representando el 25,4% de todos los diagnósticos de cáncer (1); con una tasa de 30 casos por cada millón y un pico de incidencia de los 3 a los 5 años y con un ligero predominio de varones que mujeres con una frecuencia de 55% y 45% respectivamente (5). También se reporta una mayor incidencia en hispanos y niños de raza blanca que en niños afroamericanos (1).

En México el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias del mexicano y es la primera causa de mortalidad por enfermedad entre los 4 y 15 años, siendo superado sólo por los accidentes (6).

Se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% (7) y de éstas el 80% corresponde a la leucemia linfoblástica aguda. Es la principal causa de morbilidad hospitalaria, entre las niñas de 5 a 9 años afectando a 72 de cada 100 mil y en varones de 5 a 9 años de edad afecta 75 de cada 100 mil (8). El pico de incidencia se reporta a los 3 años con un 63.2 casos por millón (1).

Según la OMS su tasa de sobrevivencia a 5 años supera el 70% en países desarrollados independientemente del riesgo. En Estados Unidos se reporta un incremento en la sobrevivencia a 5 años llegando hasta 90% en los casos de riesgo estándar (1, 9). Sin embargo, la situación es diferente para los niños con cáncer de los países en desarrollo. Se estima que su supervivencia es entre 10 y 20% (9).

En cuanto a la sobrevivencia estimada en México es del 56% a cinco años del diagnóstico. La mortalidad infantil corresponde a tres de cada 100 mil niños y dos de cada 100 mil niñas de este grupo de edad por leucemia. Cabe mencionar la tasa más alta de letalidad hospitalaria entre la población de 0 a 19 años esta representada por las adolescentes de 15 a 19 años donde se reporta que cinco de cada 100 mujeres fallecen LLA (8).

1.3 Fisiopatología.

La L-asparaginasa se encuentra en diversas plantas y animales, sin embargo por la dificultad para su extracción se han buscado otras fuentes productoras de ésta enzima. Dentro de los microorganismos estudiados se encontraron dos especies

de bacterias con gran producción de L-asparaginasa. La *Escherichiacoli* y *Erwiniacaratorova*.

Actualmente existen tres preparaciones de L-asparaginasa, dos de ellas son formas nativas bacterianas y una es una forma modificada de estas. Las formas nativas derivan de *E.coli* y *Erwiniacaratorova*. La toxicidad entre ambas es similar así como la actividad antitumoral, sin embargo su farmacocinética es diferente por lo que los pacientes con hipersensibilidad a una de éstas pueden no desarrollar reacciones alérgicas a la otra. La tercera preparación es PEG-L-asparaginasa. Esta es una forma química modificada de la enzima de *E.coli* (10). En México solo existe la forma nativa de *E.coli* y es la utilizada en todos los tratamientos de pacientes con LLA en nuestro país.

La L-asparaginasa de *E. Coli* es una proteína tetramérica con peso molecular entre 131 y 141 kDa, cada subunidad de tiene un peso molecular de aproximadamente 35.6 kDa (10)(3), ambos tipos de L-asparaginasa tienen un peso molecular mayor que la PEG-L-asparaginasa, lo cual les confiera mayor inmunogenicidad que esta última.

La vida media de la L-asparaginasa depende de la formulación de la misma, la L-asparaginasa de *E. coli* nativa tiene una vida media de 26-30 horas; *Erwinia*asparaginasa es la de menos vida media con 16 horas y la PEG-asparaginasa tiene una vida media cinco veces mayor a la *E. coli*asparaginasa y nueve veces mayor que *Erwinia*, es decir de 5.5 a 7 días (11). A pesar de su vida media más prolongada no se ha logrado demostrar que esto le confiera mayores efectos alérgicos a la PEG-asparaginasa.

El mecanismo de acción de la L-asparaginasa, continúa siendo incierto en algunos aspectos, sin embargo existen mecanismos descritos como la hidrólisis de la L-asparaginasa la cual se puede dar por dos vías. En una de las vías el intermediario es la β -acil-enzima y la otra vía esta mediada por la L-glutaminasa (3); ambas vías contribuyen a reducir la concentración plasmática de asparagina; esto se lleva a cabo gracias a la desaminación de asparagina en ácido aspártico y amonio. Si la actividad enzimática de la L-asparaginasa es adecuada, el resultado es una depleción completa de las concentraciones de asparagina en el suero lo cual priva a las blastos de éste aminoácido, dando como resultado una disminución considerable en la síntesis de proteínas de estas células, dejándolos en una fase celular G1 y finalmente llevándolos a la apoptosis (11).

La probabilidad de desarrollar una respuesta inmune con la administración de L-asparaginasa depende de diversos factores como la preparación de la misma, la vía de administración, la intensidad del tratamiento y el uso concomitante de otros medicamentos (11).

Se ha demostrado que la administración repetida de L-asparaginasa provoca el desarrollo de anticuerpos específicos para la misma y por tanto una reacción de hipersensibilidad a ésta en aproximadamente un 30% de los casos documentados (12). La reacción de hipersensibilidad por la cual esta mediada es tipo I de la Clasificación de Gell y Coombs (13), ésta es mediada por IgE y requiere de exposición previa al alérgeno para sensibilizar al huésped y con las siguientes

exposiciones ya desarrollar una reacción alérgica. Sin embargo se han descrito algunas reacciones de tipo II, III y IV, las cuales son mediadas por anticuerpos, complejos inmunes y células T respectivamente. Lo anterior se apoya ya que se han encontrado niveles elevados de IgG1, IgG3 e IgG4 en suero de pacientes con reacciones alérgicas a L-asparaginasa (12).

1.4 Cuadro Clínico y diagnóstico.

El diagnóstico de las reacciones alérgicas a L-asparaginasa es puramente clínico, sin embargo dependiendo de la manifestación principal se puede apoyar en estudios de laboratorio y gabinete. La respuesta inmune a la administración de L-asparaginasa está determinada por diversos factores, así como las manifestaciones clínicas que van desde la anafilaxia hasta reacciones locales.

La única manifestación subclínica reportada hasta en un 29% de los casos, es la existencia de anticuerpos neutralizantes contra L-asparaginasa de E. coli, lo cual resulta en una actividad subterapéutica de esta enzima, aun con el uso de premedicación (11).

Dentro de las manifestaciones clínicas se pueden mencionar las reacciones locales como dolor y edema en sitio de aplicación, reacciones anafilácticas, pancreatitis, trombosis, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, encefalopatía, hepatotoxicidad y mielosupresión, siendo esta última uno de los efectos indirectos esperados y deseados al administrar este fármaco antineoplásico.

Las reacciones de hipersensibilidad a la administración de L-asparaginasa que se limitan a edema, eritema y dolor en sitio de aplicación son consideradas como de leves a moderadas, las reacciones consideradas como severas incluyen urticaria, edema faríngeo, dificultad respiratoria, dolor abdominal súbito, náuseas, fiebre, diaforesis y/o hipotensión, lo cual se considera una reacción anafiláctica (16). En países como India donde aún se utiliza L-asparaginasa de E.coli se reporta hasta un 60% de reacciones anafilácticas (3).

La incidencia de reacciones limitadas a lo cutáneo es mayor con la administración intramuscular en comparación con la administración intravenosa. Se ha reportado la que en promedio 5 semanas posterior a la primera administración de L-asparaginasa de E.coli se presentó la reacción anafiláctica (10).

Pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio del páncreas el cual debe ser sospechado en pacientes con dolor abdominal agudo y predominantemente transfielctivo, acompañado de la elevación de las enzimas pancreáticas tres veces por arriba de su límite normal para la edad (14). La incidencia de pancreatitis aguda secundaria a administración de L-asparaginasa varía entre 7 y 18%. Existen reportes de toxicidad pancreática con la asociación de L-asparaginasa de E. coli con corticoesteroides principalmente dexametasona; 6-Mercaptopurina, Citarabina y algunos antibióticos entre los que destaca Trimetoprima-Sulfametoxazol (15). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de ésta

patología son dolor abdominal, náuseas, vómitos, febrícula, irritabilidad o datos de hipoperfusión tisular llegando hasta presentar compromiso hemodinámico (14).

Respecto a los desórdenes de la coagulación como la trombosis, está explicada por la deficiencia de hidrolasas como la antitrombina y alfa-1-antitripsina. La L-asparginasa disminuye la síntesis de antitrombina, fibrinógeno, plasminógeno, y factores IX y X, prolongando la actividad de la tromboplastina. Por otra parte, la L-asparginasa conduce a la deficiencia de proteína C y S, que incrementa los niveles de trombina así como el riesgo de sangrados y trombosis (3).

La hepatotoxicidad, hiperglucemia y encefalopatía se asocia principalmente a la estrés oxidativo, la deficiencia de glutamina que produce este antineoplásico, la disminución de la síntesis de proteínas hepáticas así como la beta oxidación a nivel mitocondrial (3)(11).

1.5 Tratamiento.

Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad antes reportadas a los cuales idealmente se debería cambiar Erwinia L-asparginasa o mejor aun PEG-L-asparginasa, que se les continúa administrando L-asparginasa de E.coli, ya que desafortunadamente en México no contamos con estos preparados, son candidatos para desensibilización a este fármaco.

La reintroducción gradual y en pequeñas cantidades de L-asparginasa hasta alcanzar la dosis terapéutica es la base de la desensibilización y existen diferentes protocolos para realizarla.

Los mecanismos por los cuales se logra desensibilizar a un paciente se cree que es mediante la saturación de los receptores de IgE para evitar la degranulación de los mastocitos. Por lo anterior se aplican diluciones muy bajas de manera inicial y una vez tolerado se permite incrementar gradualmente la concentración del fármaco. De igual forma se sugiere no suspender la administración de este antineoplásico para no perder la tolerancia antes lograda. Estudios retrospectivos muestran tasa de éxito de hasta 70% (12).

En todos los casos se recomienda que a pesar del éxito en la desensibilización, previo a la aplicación de cada dosis de L-asparginasa se administre premedicación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA es el padecimiento oncológico más común en la edad pediátrica, con una supervivencia actual que se reporta hasta del 90%, siendo la base de su tratamiento durante la inducción a la remisión y las otras etapas de tratamiento el uso de L-asparaginasa junto con otros antineoplásicos. Sin embargo hasta un 30% de los pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad, por lo que es de suma importancia conocer los tipos de reacciones que más frecuentemente presenta nuestra población, así como el tiempo de presentación posterior a la primera aplicación de L-asparaginasa.

3. JUSTIFICACIÓN

La administración de L-asparaginasa lleva al desarrollo de anticuerpos específicos y reacciones de hipersensibilidad, las cuales al no ser reconocidas tempranamente llevan al paciente al fracaso en el tratamiento e incrementan la morbilidad.

A nivel mundial existen dos variantes terapéuticas de la L-asparaginasa como opciones terapéuticas las cuales se reporta son menos alergénicas que la L-asparaginasa de *E. coli*; o de presentar reacciones de hipersensibilidad se tienen manejos estandarizados. Sin embargo, en México solo contamos con L-asparaginasa convencional como única opción de manejo y piedra angular en el manejo de la LLA, por lo que el análisis de las reacciones adversas y evolución ante la desensibilización de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, nos permitirá establecer estrategias para una identificación temprana e los efectos adversos e implementar acciones preventivas que modifiquen la evolución en este tipo de pacientes, pudiendo brindarles una mejor calidad de vida e incrementar su supervivencia. Así mismo esto permitirá justificar la necesidad de tener L-asparaginasa sintética.

4. OBJETIVO

4.1. Objetivo general.

- Identificar y describir las reacciones adversas más frecuentes a la aplicación de L-asparaginasa de *E. coli* en pacientes con LLA del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría del 2015 al 2016.

4.2. Objetivos específicos

- Identificar las reacciones adversas más frecuentes a la aplicación de L-asparaginasa en pacientes con LLA del servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

- Identificar el tiempo de aparición de las reacción adversa presentada respecto a la primera aplicación de L-asparaginasa de E. coli.
- Describir el tipo de terapéutica brindada a los pacientes posterior a la presentación de la reacción de hipersensibilidad por L-asparaginasa.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal y observacional.

5.2. Población Objeto:

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con el diagnóstico de LLA que hayan presentado reacciones adversas a L-asparaginasa.

5.3. Población elegible:

Expedientes de pacientes con LLA del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2015 y 2016.

5.4. Universo de estudio:

Pacientes del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría que hayan presentado reacciones adversas a la administración de L-asparaginasa aplicadas en el servicio de AQUA entre octubre de 2015 y septiembre de 2016.

5.4.1 Criterios de inclusión :

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años, con diagnóstico de LLA que hayan presentado reacciones adversas a L-asparaginasa, del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

5.4.2 Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes sin la información necesaria.

5.4.3 Criterios de eliminación:

No aplica al ser un estudio transversal

6. TABLA DE VARIABLES.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN DE LA VARIABLE
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Género	De acuerdo a características fenotípicas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Edad al momento de reacción adversa	Años cumplidos al al presentar reacción adversa.	Cuantitativa Continua	1. Menos 5 años 2. De 5 – 9 años 3. De 10 – 15 años 4. Mayores 15 años.
Etapas del Tratamiento	Fase del tratamiento según protocolo de manejo.	Cualitativa Ordinal	1. Inducción a la remisión 2. Consolidación 3. Mantenimiento 4. Re-Inducción
Tipo de reacción adversa	Característica clínica principal de la reacción adversa a L-asparaginasa.	Cualitativa Nominal	1. Local. 2. Anafilaxia 3. Pancreatitis 4. Hepatotoxicidad 5. Trombosis
Tiempo entre primera aplicación y reacción adversa.	Periodo entre la primera aplicación e inicio de sintomatología de RAM.	Cuantitativa Continua	1. En la primera dosis. 2. Posterior a 2-5 dosis 3. Posterior a 5-10 dosis 4. Posterior 11 o mas dosis
Gravedad de la reacción adversa	Manifestación clínica que pone en riesgo la vida ya amerita manejo en terapia intensiva.	Cualitativa Ordinal	1. Amerito terapia intensiva 0. No terapia intensiva
VARIABLES DEPENDIENTES			
Presencia de anafilaxia	Reacción de hipersensibilidad con repercusión hemodinámica, respiratoria y/o gastrointestinas.	Cualitativa Nominal	1. Presente 0. Ausente
Presencia de pancreatitis	Dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas.	Cualitativa Nominal	1. Presente 0. Ausente
Presencia de trombosis	Estado de hipercoagulabilidad con oclusión de vasos sanguíneos.	Cualitativa Nominal	1. Presente 0. Ausente
Presencia de	Alteración de valores basales en	Cualitativa	1. Presente 0. Ausente

Hepatotoxicidad	las pruebas de función hepática.	Nominal	
Presencia de eritema local	Presencia de rubor en sitio de aplicación de L-asparaginasa.	Cualitativa Nominal	1. Presente 0. Ausente
Presencia de dolor local	Dolor persistente en sitio de aplicación L-aspar.	Cualitativa Nominal	1. Presente 0. Ausente
Presencia de inflamación local	Incremento de volumen en sitio de aplicación L-aspar.	Cualitativa Nominal	1. Presente 0. Ausente
Respuesta a desensibilización	Evaluación de la respuesta a desensibilización.	Cualitativa Nominal	1. Completa 0. Incompleta
Uso de premedicación	Administración de fármacos previos cada aplicación de L-asparaginasa	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
Tipo de premedicación	Tipo de fármacos administrados para premedicar.	Cualitativa Nominal	0. Sin premedicar 1. HCT + Avapena 2. ASA + Montelukast 3. Otras
Respuesta a premedicación	Evaluación de la respuesta a la administración de fármacos para premedicar.	Cualitativa Nominal	1. Completa 0. Incompleta

*RAM: Reacción adversa al medicamento.

HCT: Hidrocortisona.

ASA: Ácido acetilsalicílico.

7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

- Se solicitará la base de datos de los pacientes registrados en el programa de Seguro Popular en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 2015 y 2016. □
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.
- Se hará una búsqueda intencionada de expedientes de pacientes que hayan presentado reacción adversa a L-asparaginasa. □
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, género, tipo de reacción adversa, fase de tratamiento, etc).

- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS v 20.0. [7]

8. ANALISIS ESTADÍSTICO.

En este estudio se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; para las variables categóricas se obtendrán proporciones.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: tipo reacción adversa más frecuente, severidad de la reacción adversa y tiempo transcurrido posterior a primera aplicación. Lo anterior con la finalidad de reportar la frecuencia de complicaciones por administración de dicho fármaco y el tiempo de presentación posterior a la primera aplicación.

9. ASPECTOS ÉTICOS.

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Este trabajo no tiene implicaciones éticas al tratarse de un estudio retrospectivo basado en información documental por lo que se reitera no existen consideraciones de bioseguridad que deban seguirse.

El material expuesto en el presente trabajo no tiene relación con la conducta de los pacientes ni afecta la integridad de los mismos. El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

10. RECURSOS

10.1. Materiales:

- Expediente clínico.
- Hoja de recolección de datos.

10.2. Humanos:

- Residente de Pediatría: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la

información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.

- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico, así como seguimiento del estudio.
- Asesores metodológicos: Asesoramiento en el diseño del protocolo de investigación, la redacción del mismo, así como el análisis de la información para la presentación de los resultados.

11. FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento dado que es un estudio retrolectivo y descriptivo no genera gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

12. RESULTADOS

Se analizaron aplicaciones de L-asparinasas administradas en el servicio de AQUA durante 12 meses, a partir de Octubre 2015 a septiembre 2016. Reunieron los criterios de inclusión 389 pacientes, de los cuales 41.6% fueron del sexo femenino y 58.4% del sexo masculino.

Las diferentes reacciones adversas se presentaron en 37 pacientes, lo cual representa el 9.5% de todos los niños evaluados. El 94% de los pacientes recibieron L-asparinasas vía intramuscular y el resto vía intravenosa; no se observó relación alguna en la vía de administración con la presencia de reacciones adversas del medicamento.

El 99.2% de los pacientes contaban con aplicaciones previas de L-asparinasas. Del resto de los pacientes, ninguno presentó reacciones adversas posteriores a la primera dosis de la misma. El 62% de los pacientes que presentó una reacción adversa a este fármaco lo hizo posterior a haber recibido más de 10 dosis de L-asparinasas, 21.5% la presentó posterior a 2 a 5 aplicaciones y 16% posterior 5 a 10 dosis.

El 52.4% de los pacientes analizados se encontraban en fase de inducción a la remisión, 14.9% en fase consolidación, 18.3% en fase de mantenimiento y finalmente 14.4% en re-inducción posterior a una recaída de la enfermedad. No se observó relación en reacciones adversas con la re-inducción a la remisión, sin embargo durante la fase de inducción a la remisión se presentaron la mayor parte de reacciones adversas a la aplicación del agente quimioterápico evaluado. Más del 50% de los niños atendidos en AQUA en ese periodo se encontraban en esta etapa del tratamiento de la LLA.

La reacción adversa más frecuente presentada fue la dermatosis generalizada caracterizada por eritema, maculas y habones diseminados, pruriginosos; con una frecuencia del 46%, seguida de reacciones locales en un 29.7% con incremento de volumen y dolor de moderado a intenso en sitio de aplicación de L-asparaginasa. Llama la atención que las reacciones anafilácticas representaron un 24% de todas las reacciones adversas y respecto a la muestra total solo se presentó en 2.3% de los pacientes. La pancreatitis representó el 21% de las reacciones adversas y respecto a la muestra total representó el 2.1%.

Respecto a la severidad de las reacciones antes mencionadas, el 30% de los pacientes ameritaron estancia en una unidad de cuidados críticos. El resto fue manejado de forma intrahospitalaria en piso de oncología o vigilancia transitoria en prehospitalización de urgencias.

En cuanto al manejo de las diferentes reacciones adversas, solo un 27% fue sometido a desensibilización y 92% de los pacientes que previamente presentaron reacciones adversas a la L-asparaginasa fueron premedicados. De estos el 97% usa el esquema utilizado fue con hidrocortisona y avapena.

13. DISCUSION

La L-asparaginasa es de los primeros utilizados para el tratamiento de la LLA y ha mostrado ser indispensable para lograr la curación de la enfermedad. Está descrito que provoca reacciones adversas de manera común sin embargo la severidad de las mismas va desde lesiones cutáneas reversibles hasta casos de muerte por choque anafiláctico.

Literatura internacional menciona que el 30% de los pacientes que recibe L-asparaginasa de *E.coli* desarrollan algún tipo de reacción alérgica; nosotros encontramos en un año de aplicaciones, en nuestra población sólo 9.5% de los pacientes presentan algún tipo de reacción alérgica (16) (Gráfica 1).

En el presente estudio presentamos que la frecuencia de reacciones adversas a L-asparaginasa es levemente mayor en hombre que en mujeres en un 58.6 y 41.4 por ciento respectivamente, lo anterior se relaciona más con la frecuencia de presentación de la LLA y no se ha relacionado propiamente con la L-asparaginasa (1) (Gráfica 2).

La edad media de presentación reportada diferentes series es de 5 años con un rango de 1 a 17 años (16)(14); en el instituto se reportó una media de 8.9 años en un rango de 2 a 17 años al momento de aplicación (Tabla 1).

En la literatura Norteamericana y Europea, específicamente en un estudio realizado en Holanda, se refiere que la media de presentación de una reacción adversa de L-asparaginasa es posterior a 24 aplicaciones y 6 aplicaciones respectivamente (11); nosotros reportamos que las reacciones adversas presentadas en nuestra población se presentan un 62% posterior a la decima

aplicación de este fármaco y durante los meses evaluados no se presentó ninguna reacción anafiláctica o alérgica inmediatamente posterior a la primera dosis, lo que apoyó a que se trate de una reacción de hipersensibilidad tipo II (3)(12).

Respecto a las reacciones adversas específicas en nuestro estudio no encontramos reporte de trombosis ni hepatotoxicidad. Respecto a la presentación de pancreatitis literatura nacional reporta una frecuencia entre 8 y 18% (15), nosotros reportamos una frecuencia de 2% de pancreatitis. Respecto a las reacciones locales en el sitio de aplicación mundialmente se reporta una frecuencia de 30% (3) y nosotros reportamos una frecuencia de 2.8% (Gráfica 3).

La reacción adversa que se presenta en mayor frecuencia en nuestra población son las reacciones cutáneas las cuales se presentan en el 4.4% de todas las aplicaciones, en comparación con otros países donde se reporta una frecuencia entre 22 y 24% (16)(3). Las reacciones anafilácticas se reportan en un 20% con uso de L-asparaginasa de *E. coli* (11)(12), nosotros reportamos un 2.3% de frecuencia.

En nuestros pacientes la frecuencia de reacciones adversas es menor a las descritas en la literatura así como sus características. No se reporta ningún caso de muerte.

Las limitantes de este estudio son que se trata de un periodo relativamente corto de tiempo pero sobre todo que se trata del análisis de pacientes estables que son los que pueden ir a recibir su tratamiento en AQUA. Podríamos estar subestimando la proporción de pacientes que se complican.

14. CONCLUSIÓN

La L-asparaginasa es de los primeros fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento de la LLA y ha mostrado ser indispensable para lograr la curación de la enfermedad, pues en la actualidad a pesar de los grandes avances de la industria farmacéutica no se ha logrado obtener algún medicamento que se compare con la L-asparaginasa en su papel dentro del manejo de la leucemia.

Por lo anterior es prioritario, la utilización de nuevas formas de L-asparaginasa sería una excelente opción en nuestro medio para pacientes que han demostrado reacciones adversas a este fármaco. De igual forma se hace indispensable tener en cuenta las diversas manifestaciones que puede presentar la L-asparaginasa al producir una reacción de hipersensibilidad, para poder identificar de forma temprana estos datos clínicos y continuar con los cuidados post-aplicación en el servicio de AQUA y brindar los datos de alarma pertinentes a los familiares.

El esquema de pre-medicación parece mostrar buen efecto para evitar reacciones adversas subsecuentes, así como la desensibilización a este fármaco. Y mientras no aparezcan nuevas drogas para el tratamiento de la LLA no se debe idealmente suspender la L-asparaginasa y valorar otras medidas ya que tanto la no aplicación como la exposición a este fármaco en individuos que han desarrollado una reacción de hipersensibilidad pone en riesgo su vida.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment [Internet], Estados Unidos de América: PDQ Board, 2016. [Agosto 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032725/>
2. Pizzo Philip A, Poplack David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Sexta edición. California, Estados Unidos: Wolters Kluwer; 2011.
3. Shrivastava A, Abdul Arif Khan, Mohsin Khurshid, et. al. Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anticancer agent. Critical Reviews in Oncology /Hematology. En imprenta 2015.
4. Ching-Hon Pui, MD. Acute Lymphoblastic Leukemia: Introduction. 2010. Páginas: 01-03. Ubicado en: Seminario Hematología No. 46, National Institutes of Health.
5. Hunger Stephen P, Mullighan Charles G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. The New England Journal of Medicine. 2015 October 15; 373 (16):1541-1552.
6. Rivera-Luna Roberto, Cárdenas-Cardos Rocio, Olaya-Vargas Alberto, et. al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. Anales Médicos (Mex). 2015 Abril-Junio; 60 (2): 91-97.
7. http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/cancer_infantil.html
8. http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0
9. <http://www.paho.org>
10. Umesh K. Narta, Shamsheer S. Kanwar, Wamik Azmi. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2007; 61: 208–221.
11. Nobuko Hijiya, Van Der Sluis Inger M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & Lymphoma. 2016; 57 (4): 748-757.
12. Hernández Nieto Leticia, Álvarez Cardona Aristóteles, Gómez Noemí, et. al. Desensibilización para L-asparaginasa. Reporte de un caso en hospital de tercer nivel. Revista Alergia, Asma e Inmunología. 2009 Septiembre-Diciembre; 18 (3): 121-125.
13. Werner J Pichler. Drug allergy: Classification and clinical features [Internet]. UpToDate, 2016. [Junio 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/es/>

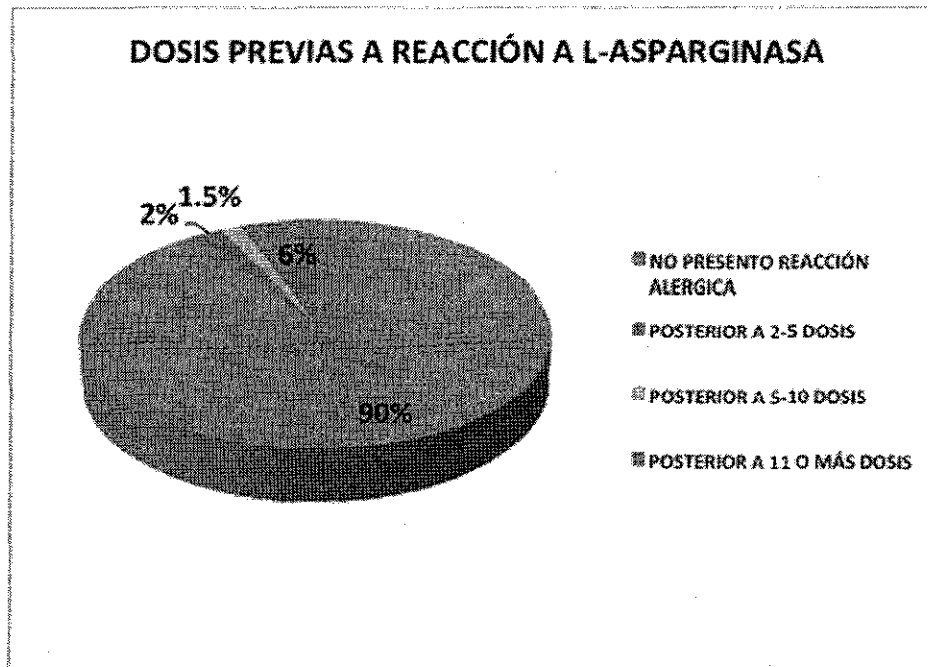
14. Santhi Swaroop Vege, MD. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis [Internet]. UpToDate, 2016. [Diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/es/>

15. Wittmund Laureana, Ferrero Alexis, Castro Huergo María, et.al. Pancreatitis aguda por L Asparaginasa en paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda. Revista Hematología. 2014 Mayo-Agosto; 18 (2): 159-163.

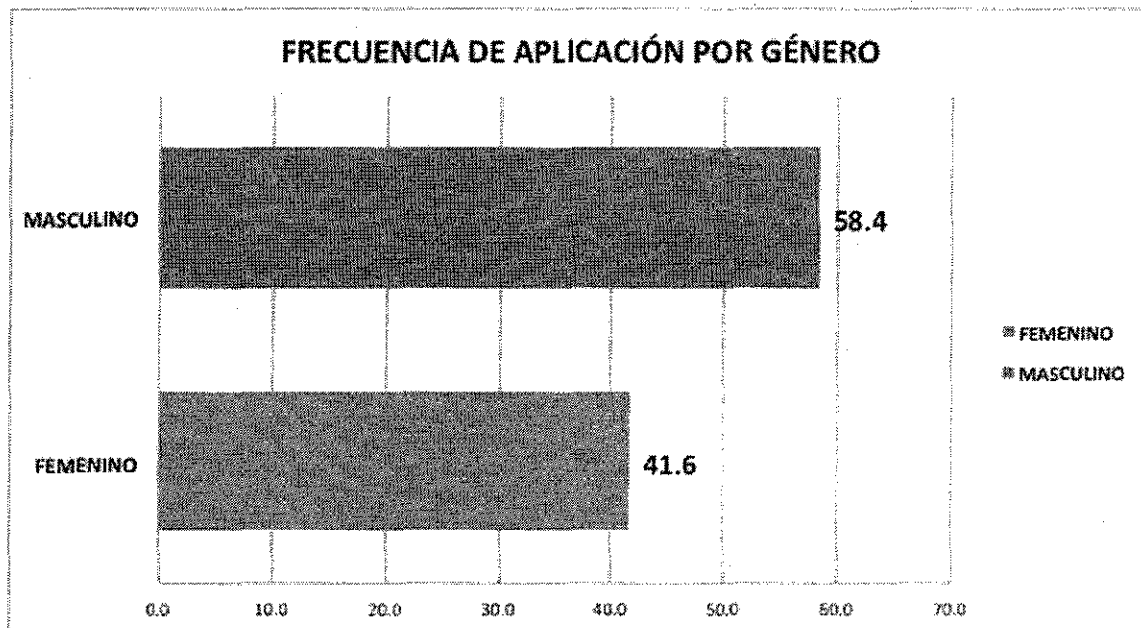
16. Vrooman Lynda M, Supko Jeffrey G, Neuberg Donna S, et. al. *Erwinia* Asparaginase after Allergy to *E coli* Asparaginase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Blood Cancer. 2010 February; 54 (2): 199-205.

16. ANEXO

Gráfica 1.



Gráfica 2.



Gráfica 3.

REACCIONES ADVERSAS A L-ASPARGINASA

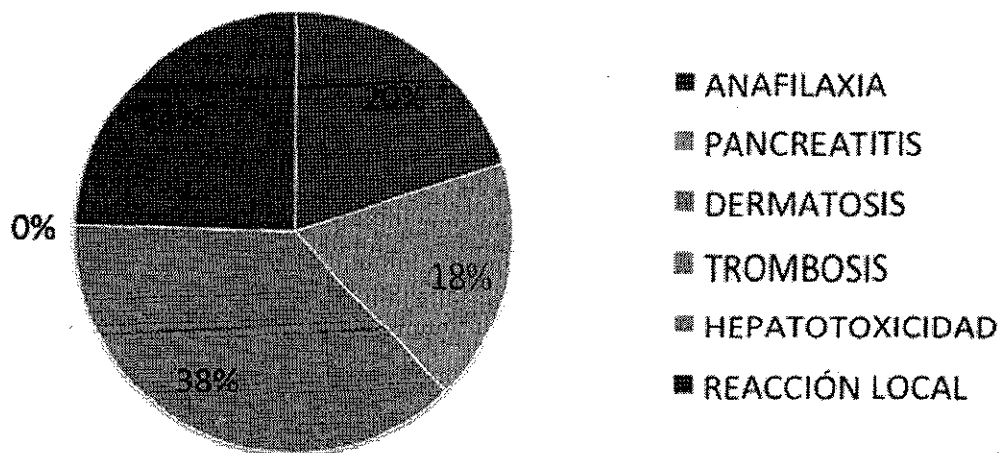


Tabla 1. Edad al momento de la aplicación.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	2	23	5.9
	3	14	3.6
	4	55	14.1
	5	35	9.0
	6	18	4.6
	7	22	5.7
	8	19	4.9
	9	7	1.8
	10	24	6.2
	11	28	7.2
	12	29	7.5
	13	52	13.4
	14	18	4.6
	15	15	3.9
	16	23	5.9
	17	7	1.8
	Total	389	100.0

